

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of

Tomihisa OHTA et al.

Application No.: 10/082,251

Filed: February 26, 2002

Group Art Unit: 1756

Docket No.: 112053

For: BIARYL-TYPE COMPOUND, CD COLOR FIXING AGENT AND METHOD FOR
DETERMINATION OF ABSOLUTE CONFIGURATION

CLAIM FOR PRIORITY

Director of the U.S. Patent and Trademark Office
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the following foreign country is hereby requested for the above-identified patent application and the priority provided in 35 U.S.C. §119 is hereby claimed:

Japanese Patent Application No. 2001-187770 filed June 21, 2001.

In support of this claim, a certified copy of said original foreign application:

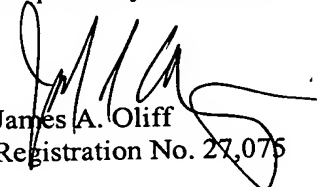
 X is filed herewith.

 was filed on in Parent Application No. filed .

 will be filed at a later date.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. §119 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of this document.

Respectfully submitted,


James A. Oliff
Registration No. 27,076

Joel S. Armstrong
Registration No. 36,430

JAO:JSA/cmm

Date: July 18, 2002

OLIFF & BERRIDGE, PLC
P.O. Box 19928
Alexandria, Virginia 22320
Telephone: (703) 836-6400

DEPOSIT ACCOUNT USE
AUTHORIZATION
Please grant any extension
necessary for entry;
Charge any fee due to our
Deposit Account No. 15-0461



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 6月21日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-187770

[ST.10/C]:

[JP2001-187770]

出 願 人

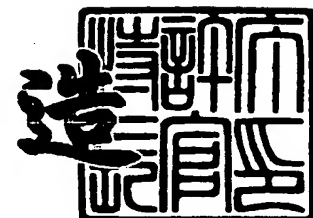
Applicant(s):

金沢大学長

2002年 2月22日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2002-3009389

【書類名】 特許願

【整理番号】 U2001P006

【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特
許出願

【提出日】 平成13年 6月21日

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 C06B 57/00

【発明の名称】 ビアリアル型化合物、C D 発色剤及び絶対配置決定法

【請求項の数】 5

【発明者】

 【住所又は居所】 石川県金沢市御所町 1 - 3 1 0

 【氏名】 太田 富久

【発明者】

 【住所又は居所】 石川県金沢市平和町 2 丁目 2 8 番 6 0 号 平和宿舎 (B
) 3 9 - 3 2

 【氏名】 細井 信造

【特許出願人】

 【識別番号】 591006335

 【氏名又は名称】 金沢大学長 林 勇二郎

【代理人】

 【識別番号】 100072051

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 杉村 興作

【選任した代理人】

 【識別番号】 100059258

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 杉村 暁秀

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

特2001-187770

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709561

【書類名】 明細書

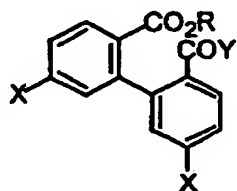
【発明の名称】 ビアリール型化合物、CD発色剤及び絶対配置決定法



【特許請求の範囲】

【請求項1】 アキラルなビアリール型化合物であって、

前記ビアリール型化合物が、一般式：

【化1】

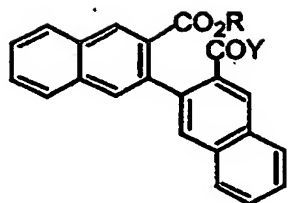


(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
X=H, Me, Me₂N, MeO, NO₂, NH₂, CN, Cl 又は Br であり、
Y=OH, CN,  又は  であり、



R=H, Y=OH のとき、X=Me₂N 又は CN であり、
R=Me, Y=OH のとき、X=Me, Me₂N, NO₂, NH₂,
又は CN であり、
R=Et, Y=OH のとき、X=Me, Me₂N, MeO, NO₂,
NH₂ 又は CN であり、
X=H, Y=OH のとき、R=^tBu である)

で表されるビフェニルジカルボン酸誘導体、一般式：

【化 2】



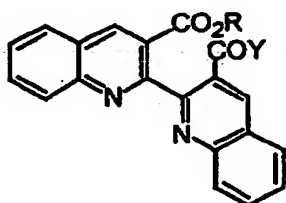
(式中、R=H, Me, Et, Pr , $n\text{Bu}$, $i\text{Bu}$ 又は $t\text{Bu}$ であり、

Y=OH, CN,  又は  であり、

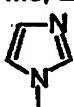

Y=OHのとき、R= $i\text{Pr}$, $n\text{Bu}$, $i\text{Bu}$ 又は $t\text{Bu}$ である)

で表される 2, 2'-ビナフチルジカルボン酸誘導体、一般式：

【化 3】



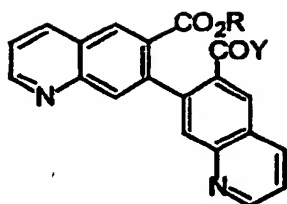
(式中、R=H, Me, Et, Pr , $n\text{Bu}$, $i\text{Bu}$ 又は $t\text{Bu}$ であり、

Y=OH, CN,  又は  であり、

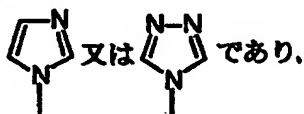
なお、 $-\text{CO}_2\text{R}$ と $-\text{COY}$ とが環化して $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-$ を形成する
ものを含む)

で表される 2, 2'-ビキノリンジカルボン酸及び誘導体、一般式：

【化 4】



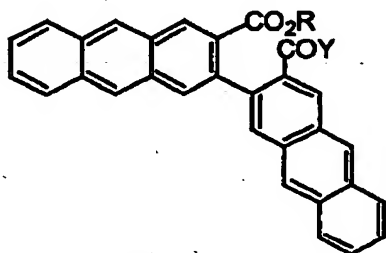
(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
Y=OH, CN,



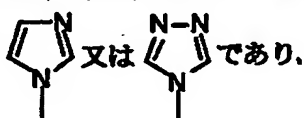
なお、-CO₂Rと-COYとが環化して $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ を形成する
ものを含む)

で表される 7, 7' - ビキノリンジカルボン酸及び誘導体、一般式：

【化 5】



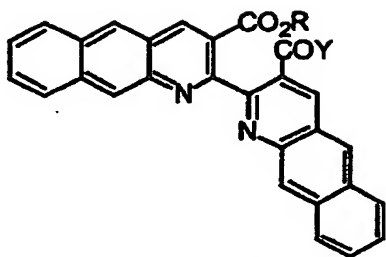
(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
Y=OH, CN,



なお、-CO₂Rと-COYとが環化して $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ を形成する
ものを含む)

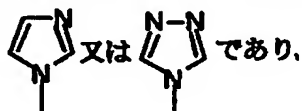
で表される 2, 2' - ビアントラセンジカルボン酸及び誘導体、一般式：

【化 6】



(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、

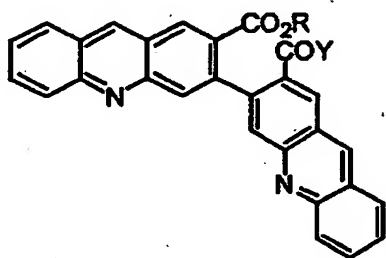
Y=OH, CN,



なお、-CO₂Rと-COYとが環化して-C(=O)-O-C(=O)-を形成する
ものを含む)

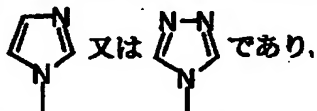
で表される 2, 2' -ビベンゾ (g) キノリンジカルボン酸及び誘導体、及び一
般式：

【化 7】



(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、

Y=OH, CN,



なお、-CO₂Rと-COYとが環化して-C(=O)-O-C(=O)-を形成する
ものを含む)

で表される 3, 3' -ビアクリジンジカルボン酸及び誘導体からなる群より選ば
れる少なくとも 1 種の化合物であることを特徴とするビアリール型化合物。

【請求項 2】 キラル化合物にアキラルな円偏光二色性 (CD) 発色団を導入す

るためのCD発色剤であって、

前記キラル化合物が、アルコール、チオール及びアミンからなる群より選ばれる化合物であり、前記CD発色剤が、2, 2'-ビナフチルジカルボン酸、2, 2'-ビキノリンジカルボン酸、7, 7'-ビキノリンジカルボン酸、2, 2'-ビアントラセンジカルボン酸、2, 2'-ビベンゾ(g)キノリンジカルボン酸、3, 3'-ビアクリジンジカルボン酸、これらの誘導体及びビフェニルジカルボン酸誘導体(ビフェニルジカルボン酸無水物を除く)からなる群より選ばれる少なくとも1種のアキラルなビアリール型化合物を含有することを特徴とするCD発色剤。

【請求項3】 キラル化合物の絶対配置を決定するにあたり、

前記キラル化合物が、アルコール、チオール及びアミンからなる群より選ばれる化合物であり、前記キラル化合物にアキラルなCD発色団を導入し、 α 炭素上の置換基の相対的高高さと、順位則(CIP法)の優先順位と、励起子キラリティの符号とから、前記キラル化合物の絶対配置を決定することを特徴とする絶対配置決定法。

【請求項4】 前記CD発色団がビアリール型発色団であることを特徴とする請求項3記載の絶対配置決定法。

【請求項5】 前記キラル化合物とCD発色剤とを反応させ、前記CD発色剤が、ビフェニルジカルボン酸、2, 2'-ビナフチルジカルボン酸、2, 2'-ビキノリンジカルボン酸、7, 7'-ビキノリンジカルボン酸、2, 2'-ビアントラセンジカルボン酸、2, 2'-ビベンゾ(g)キノリンジカルボン酸、3, 3'-ビアクリジンジカルボン酸及びこれらの誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種のアキラルなビアリール型化合物を含有していることを特徴とする請求項4記載の絶対配置決定法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ビアリール型化合物、キラル化合物に円偏光二色性(CD)発色団を導入するCD発色剤及びキラル化合物の絶対配置決定法に関する。

【0002】

【従来の技術】

アルコール、チオール、アミン等の単一官能基を有する化合物の中には、光学活性を有するキラル化合物と称されるものが含まれる。かかるキラル化合物の絶対配置を決定する方法には、様々なものが知られている。

【0003】

なかでも、現在のところ最も実用的で繁用されているのは、NMRを用いる改良Mosher法である。

【0004】

また、絶対配置の決定には、CDを利用する方法もある。かかる絶対配置決定方法については、数例報告がある。例えば、東北大の原田らは、キラルアルコールを、CD補助基としてのジ(1-ナフチル)酢酸と縮合させることで、その絶対配置と励起子キラリティーの符号に良い相関が見られることを発表している(第40回天然有機化合物討論会)。

【0005】

また、Adam, W. らは、キラルベンジルアルコールの場合、新たにベンゾイル基を導入することで、得られたベンゾエート体を示すコットン効果の符号と、絶対配置との間に良い相関が見られることを報告している [Journal of Organic Chemistry, 65, 186~190頁(2000年)]。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、改良Mosher法は、絶対配置の決定操作が煩雑な上、少なくとも数ミリグラムの試料が必要となる。

【0007】

原田らの方法は、誘導体化の収率が不十分で、更に分子力場計算による安定配座の算出が必須となることから、かかる絶対配置決定には、多段階を要する等の問題点がある。

【0008】

また、Adam, W. らの方法も、前出の方法と同様、安定配座の算出が必須であり、更に、キラル化合物の適用範囲が制限される等の問題点がある。

【0009】

CD励起子キラリティー法は、2つの発色団の励起子相互作用に基づいているために、ジオール等の2つ以上の官能基を有する化合物への適用が制限される。

【0010】

本発明の課題は、新規なビアリール型化合物を得ることである。

また、本発明の課題は、キラル化合物にCD発色団を導入する新規なCD発色剤を得ることである。

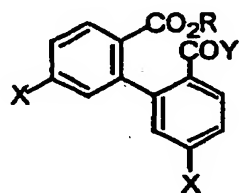
さらに、本発明の課題は、キラル化合物の効率的な絶対配置決定法を得ることである。



【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明は、アキラルなビアリール型化合物であって、前記ビアリール型化合物が、一般式：

【化1】

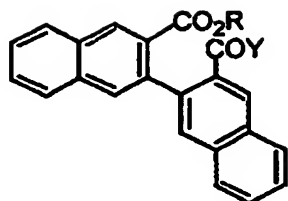


(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
X=H, Me, Me₂N, MeO, NO₂, NH₂, CN, Cl 又は Br であり、
Y=OH, CN,  又は  であり、


R=H, Y=OH のとき、X=Me, N 又は CN であり、
R=Me, Y=OH のとき、X=Me, Me₂N, NO₂, NH₂,
又は CN であり、
R=Et, Y=OH のとき、X=Me, Me₂N, MeO, NO₂,
NH₂ 又は CN であり、
X=H, Y=OH のとき、R=ⁱBu である)

で表されるビフェニルジカルボン酸誘導体、一般式：

【化 2】



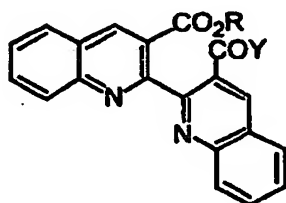
(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、

Y=OH, CN,  又は  であり、



Y=OH のとき、R= ⁱPr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu である)

で表される 2, 2'-ビナフチルジカルボン酸誘導体、一般式：

【化 3】



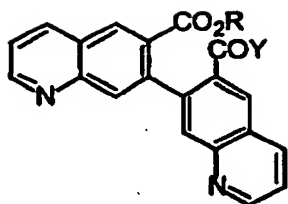
(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、

Y=OH, CN,  又は  であり、

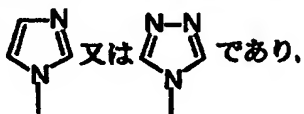
なお、-CO₂R と -COY とが環化して $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C} & -\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ を形成する
ものを含む)

で表される 2, 2'-ビキノリンジカルボン酸及び誘導体、一般式：

【化 4】



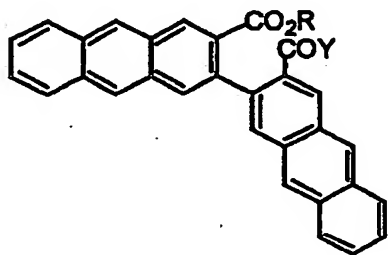
(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
Y=OH, CN,



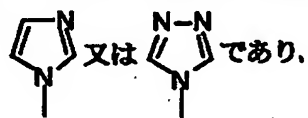
なお、-CO₂Rと-COYとが環化して $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ を形成する
ものを含む)

で表される 7, 7' -ビキノリンジカルボン酸及び誘導体、一般式：

【化 5】



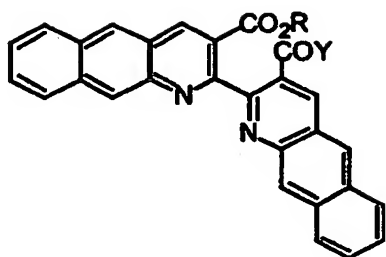
(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
Y=OH, CN,



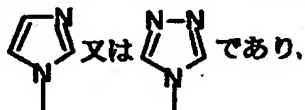
なお、-CO₂Rと-COYとが環化して $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ を形成する
ものを含む)

で表される 2, 2' -ビアントラセンジカルボン酸及び酸誘導体、一般式：

【化6】



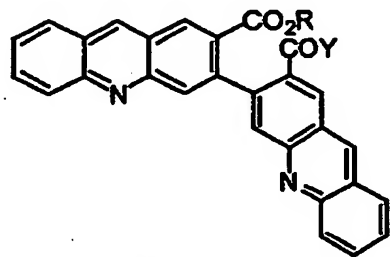
(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
Y=OH, CN,



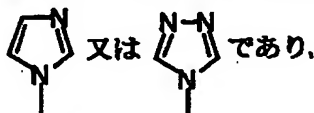
なお、-CO₂Rと-COYとが環化して $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ を形成する
ものを含む)

で表される 2, 2'-ビベンゾ(g)キノリンジカルボン酸及び誘導体、及び一般式：

【化7】



(式中、R=H, Me, Et, Pr, ⁿBu, ⁱBu 又は ^tBu であり、
Y=OH, CN,



なお、-CO₂Rと-COYとが環化して $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ を形成する
ものを含む)

で表される 3, 3'-ビアクリジンジカルボン酸及び誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の化合物であることを特徴とするビアリール型化合物に係るものである。

【 0 0 1 2 】

また、本発明は、キラル化合物にアキラルな円偏光二色性（CD）発色団を導入するためのCD発色剤であって、前記キラル化合物が、アルコール、チオール及びアミンからなる群より選ばれる化合物であり、前記CD発色剤が、2, 2'-ビナフチルジカルボン酸、2, 2'-ビキノリンジカルボン酸、7, 7'-ビキノリンジカルボン酸、2, 2'-ビアントラセンジカルボン酸、2, 2'-ビベンゾ（g）キノリンジカルボン酸、3, 3'-ビアクリジンジカルボン酸、これらの誘導体及びビフェニルジカルボン酸誘導体（ビフェニルジカルボン酸無水物を除く）からなる群より選ばれる少なくとも1種のアキラルなビアリアル型化合物を含有することを特徴とするCD発色剤に係るものである。

【 0 0 1 3 】

さらに、本発明は、キラル化合物の絶対配置を決定するにあたり、前記キラル化合物が、アルコール、チオール及びアミンからなる群より選ばれる化合物であり、前記キラル化合物にアキラルなCD発色団を導入し、 α 炭素上の置換基の相対的高さ、順位則（CIP法）の優先順位と、励起子キラリティーの符号とから、前記キラル化合物の絶対配置を決定することを特徴とする絶対配置決定法に係るものである。

【 0 0 1 4 】

本発明者は、キラル化合物の絶対配置決定を効率的に行うため、従来のキラル化合物の誘導体化方法を再検討し、種々の改良を試みた。

【 0 0 1 5 】

その結果、本発明者は、所定のキラル化合物にアキラルなビアリアル型発色団を導入することにより、簡便にかつ高収率で、キラル化合物を誘導体化できることを見出した。

【 0 0 1 6 】

また、本発明者は、かかるキラル化合物の誘導体のCDスペクトルとキラル化合物の絶対配置との相関に基づき、キラル化合物の絶対配置を極めて簡便にかつ効率的に決定できることを突き止め、本発明に到達した。

【 0 0 1 7 】

最近、本発明者は、モノアルコールに適用可能なCD誘導体化試薬（ビフェニルジカルボン酸無水物）を開発し、その絶対配置決定における有用性について報告している（第42回天然有機化合物討論会講演要旨集、571頁、2000年10月、沖縄）。

【0018】

今回、本発明者は、所定のキラル化合物をより一層簡便にかつ高収率で誘導体化できる新しい試薬を開発し、キラル化合物の絶対配置と、 α 炭素上の置換基の相対的嵩高さと、順位則の優先順位と、誘導体のCDスペクトルとの相関関係を初めて解明した。

【0019】

本発明では、所定のアキラルなピアリール型化合物は新規な物質であり、本発明において初めて見出された。

【0020】

また、本発明では、かかる新規なピアリール型化合物に加え、所定のアキラルなピアリール型化合物は、キラル化合物の誘導体化及び絶対配置決定に極めて有用なCD発色剤を構成することができる。

【0021】

本発明の絶対配置決定法では、所定のキラル化合物にアキラルな発色団を導入する。かかるアキラルな発色団は、キラル化合物にCDを誘起する。

【0022】

本発明では、アキラルな発色団とは、キラル化合物のキラリティーが効果的に伝播し、キラル化合物の効率的な絶対配置決定を可能にするものをいう。

【0023】

本発明のアキラルなピアリール型化合物、特にCD発色剤によれば、基質となるキラル化合物を、簡便にかつ高収率で誘導体化し、極めて効率的な絶対配置決定を可能にする。

【0024】

また、本発明の絶対配置決定法によれば、従来法のような分子力場計算を必要としないで、 α 炭素上の置換基の相対的嵩高さと、順位則の優先順位と、励起

子キラリティーの符号との関係 から直接にキラル化合物の絶対配置を決定することができる。

【0025】

【発明の実施の形態】

本発明の実施の形態を具体的に説明する。

(1) アキラルなビアリール型化合物

本発明では、[化1]～[化7]で表すアキラルなビアリール型化合物は、新規な化合物である。

【0026】

また、本発明では、所定のアキラルなビアリール型化合物は、キラル化合物にCD発色団を導入することができ、キラル化合物の誘導体化及び絶対配置決定に有用なCD発色剤を構成することができる。

【0027】

かかるCD発色剤を構成するアキラルなビアリール型化合物は、2, 2'-ビナフチルジカルボン酸、2, 2'-ビキノリンジカルボン酸、7, 7'-ビキノリンジカルボン酸、2, 2'-ビアントラセンジカルボン酸、2, 2'-ビベンゾ(g)キノリンジカルボン酸、3, 3'-ビアクリジンジカルボン酸、これらの誘導体及びビフェニルジカルボン酸誘導体(ビフェニルジカルボン酸無水物を除く)からなる群より選ばれる少なくとも1種である。

【0028】

本発明のアキラルなビアリール型化合物は、公知の文献に記載されている出発材料及び方法に従い製造することができる。かかる公知の文献は、例えば、E. J. Moriconi及びL. Salce, J. Org. Chem. 32, 2829-2837 (1967)、R. G. R. Bacon及びR. Bankhead, J. Chem. Soc., 839-845 (1963)、C. S. Marvel及びL. A. Patterson, J. Am. Chem. Soc. 63, 2218-2220 (1941)及びJ. Goto, N. Goto, F. Shamsa, M. Saito, S. Komatsu, K. Suzuki, T. Nambara, Anal. Chim. Acta, 147, 397-400 (1983)

等である。

【0029】

(2) CD発色剤

本発明のCD発色剤は、キラル化合物にCD発色団を導入する働きをする。かかるCD発色剤は、所定のアキラルなビアリアル型化合物を含有する試薬として提供することができる。

【0030】

かかるCD発色剤は、アキラルなビアリアル型化合物の種類によって、ビフェニル型発色剤、ビナフチル型発色剤、ビキノリン型発色剤、ビアントラセン型発色剤、ビベンゾキノリン型発色剤及びビアクリジン型発色剤等の少なくとも1種に分類することができる。

【0031】

(2-1) キラル化合物

本発明にかかるキラル化合物は、それ自体が単独で明瞭なCD曲線を与えないものをいう。かかるキラル化合物は、アルコール、チオール及びアミンからなる群より選ばれる少なくとも1種の化合物である。

【0032】

かかるキラル化合物は、適切なCD発色団を導入し、誘導体化し、明瞭なCD曲線を得た後、絶対配置を決定する必要がある。かかるキラル化合物は、その種類、分子量等、特に制限されない。また、天然物であると人工物であるとを問わない。

【0033】

(2-2) キラル化合物の誘導体化

本発明では、キラル化合物にCD発色団を導入することによって、簡便にかつ高収率で、キラル化合物を誘導体化することができる。

【0034】

かかる誘導体化は、キラル化合物とCD発色剤との反応によって行う。誘導体化の条件は、キラル化合物とCD発色剤との反応様式に従って、塩基、温度、時間等、種々に設定することができる。

【 0 0 3 5 】

本発明では、各種アルコール、チオール又はアミンをビナフチル型発色剤で誘導体化する場合、アセトニトリル中室温で攪拌することで一段階でかつ高収率で対応する誘導体を得ることができる。

【 0 0 3 6 】

(2 - 3) C D 発色団

本発明では、C D 発色剤に用いるアキラルなビアリアル型化合物の種類によって、キラル化合物に導入されるC D 発色団が決まる。

【 0 0 3 7 】

本発明にかかるC D 発色団は、ビアリアル型化合物の種類によって、ビフェニル型発色団、ビナフチル型発色団、ビキノリン型発色団、ビアントラセン型発色団、ビベンゾキノリン型発色団及びビアクリジン型発色団等の少なくとも1種に分類することができる。

【 0 0 3 8 】

(2 - 4) キラル 2 級アルコールの誘導体化

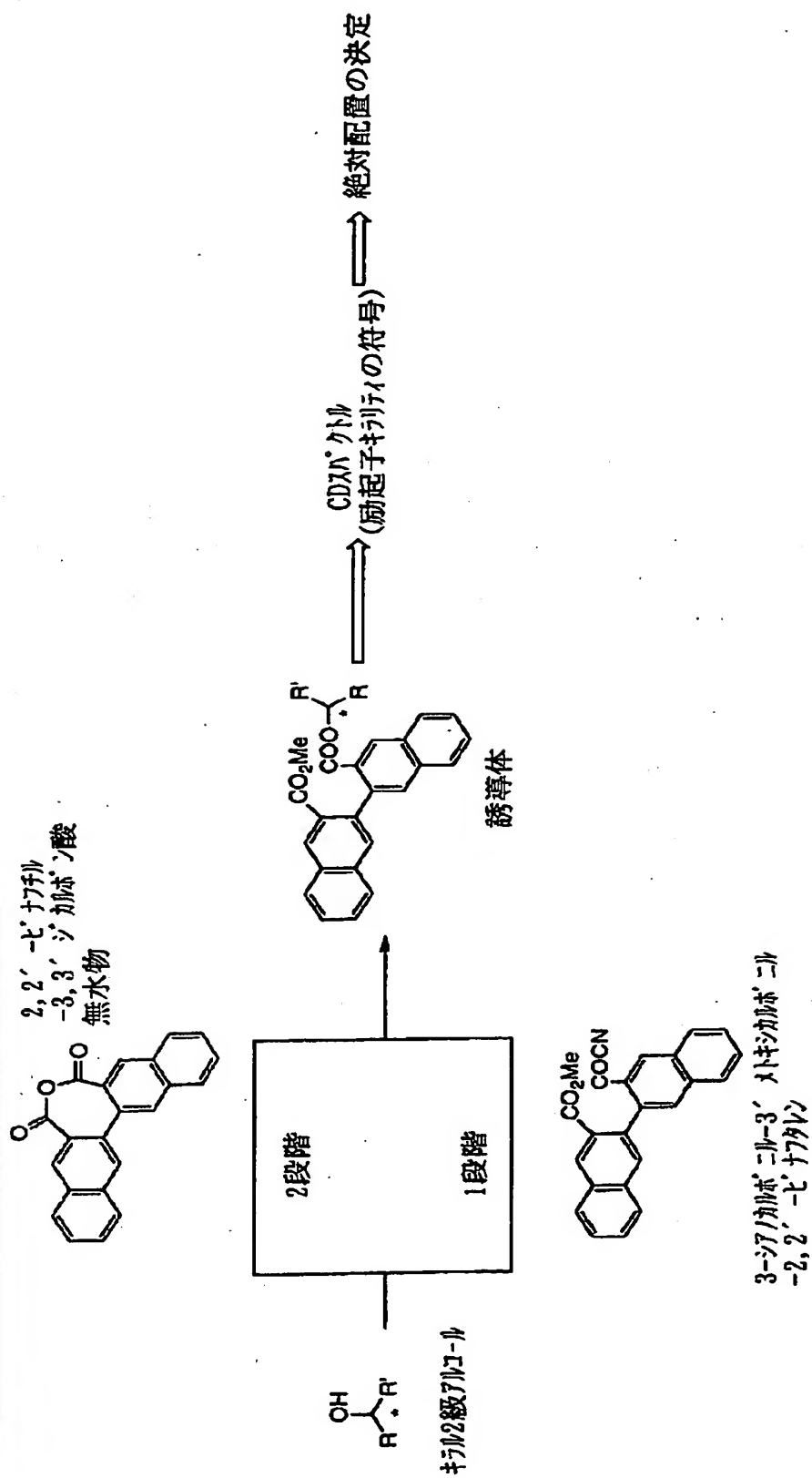
本発明では、キラル 2 級アルコールを、所定のC D 発色剤によって誘導体化することができる。

【 0 0 3 9 】

例えば、キラル 2 級アルコールは、次の式

【 化 8 】

本発明の一例の絶対配置決定法



(〔化8〕中、R及びR'は、アルキル基、アルキレン基、アリール基等の種々の基を示す。)

で表すように誘導体化することができる。

【0040】

なお、〔化8〕中、2, 2'-ビナフチル-3, 3'-ジカルボン酸無水物によるキラル2級アルコールの誘導体化は、発色団の導入とメチル化の2段階で行うのが好ましい。メチル化により、著しく明瞭なCDが誘起されるからである。

【0041】

一方、3-シアノカルボニル-3'-メトキシカルボニル-2, 2'-ビナフタレンによるキラル2級アルコールの誘導体化は、発色団の導入の1段階で可能である。

【0042】

本発明では、〔化8〕及び詳細には後述するように、誘導体のCDスペクトル(励起子キラリティーの符号)の測定によって、キラル化合物の絶対配置を極めて効率的に決定することができる。

【0043】

(3) 絶対配置決定法

本発明では、キラル化合物の誘導体のCDスペクトルとその絶対配置との相関に基づき、キラル化合物の絶対配置を効率的に決定することができる。かかる絶対配置決定法は、励起子キラリティー法を基盤としていることから、従来法のような分子力場計算の必要はなく、絶対配置決定操作が極めて簡便である。

【0044】

(3-1) 誘起CD

本発明にかかるアキラルなCD発色団は、キラル化合物の誘導体に、キラル化合物の絶対配置決定を可能にする明瞭なCDを誘起する。

【0045】

本発明では、かかるアキラルなCD発色団は、キラル化合物のキラリティーが効果的に伝播し、キラル化合物の効率的な絶対配置決定を可能にするならば、種類等、特に制限されない。

【 0 0 4 6 】

例えば、ピアリアル型発色団を用いることができる。かかるピアリアル型発色団は、ピアリアル型化合物とキラル化合物とを反応させることにより、キラル化合物に導入することができる。ピアリアル型化合物としては、前述したような化合物を用いることができる。

【 0 0 4 7 】

本発明では、キラル化合物のキラリティーは、キラル化合物の誘導体のCD発色団に効果的に伝播する。即ち、本発明では、誘導体の励起子キラリティーは、キラル化合物のキラリティーを反映する。

【 0 0 4 8 】

(3 - 2) 誘導体の励起子キラリティーとキラル化合物の絶対配置との関係

本発明では、キラル化合物を所定の発色団で誘導体化する。本発明では、この誘導体の励起子キラリティーは、発色団の種類とキラル化合物のキラリティーとによって決まる。

【 0 0 4 9 】

即ち、本発明では、誘導体の励起子キラリティーを測定すれば、導入した発色団の種類を基に、キラル化合物の絶対配置を決定することができる。

【 0 0 5 0 】

例えば、所定のキラル化合物において、ある発色団は誘導体の励起子キラリティーを (+) にする。また、所定のキラル化合物において、別の発色団は誘導体の励起子キラリティーを (-) にする。

【 0 0 5 1 】

(3 - 3) α 炭素上の置換基の相対的嵩高さ

本発明では、 α 炭素上の置換基の相対的嵩高さと、順位則の優先順位と、励起子キラリティーの符号との関係に基づいて、問題となるキラル化合物の絶対配置を決定することができる。

【 0 0 5 2 】

本発明では、置換基の嵩高さとは、 α 炭素上の置換基のファンデルワールス容積をいう。例えば、問題となる分子がキラルアルコールの場合、カルビニルC-

H結合とC-O結合とからなる平面で切ったときの、置換基のファンデルワールス容積が置換基の高高さである。

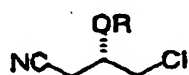
【0053】

また、本発明では、置換基の相対的高高さは、 α 炭素上の置換基の高高さを比較し、相対的な大小で示す。即ち、置換基はそれを構成する原子数の多い方がより嵩高く、大と考える。例えば、問題となる分子がキラルアルコールの場合、カルピノール炭素の両側にある2個の置換基の高高さを比較し、大小で示す。

【0054】

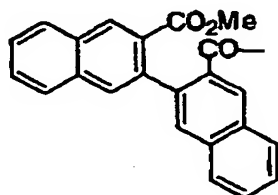
例えば、次式

【化9】



(【化9】中、Rは、次式

【化10】



を示す。)

で表す化合物1の場合、CN基は2原子からなる置換基であるのに対し、Cl基は1原子置換基であるので、CN基の方がより嵩高いと考える。

【0055】

(3-4) 順位則の優先順位

本発明では、順位則とは、キラリティー要素のまわりの配位基を相互に順位付けて、キラルな分子の絶対配置を定義するための手順を定めた命名法規約のことをいう。

【0056】

また、本発明では、順位則の優先順位に基づき、置換基を大小で示す。優先順位の高いものを大とし、低いものを小とする。

【0057】

相対的嵩高さと順位則との関係を図1及び2に示す。図1は、一例の相対的嵩高さと順位則との関係を示す模式図である。図2は、他の例の相対的嵩高さと順位則との関係を示す模式図である。

【0058】

図1では、置換基の相対的嵩高さに基づく大小の関係が、順位則に基づく大小の関係と同じである。図2では、置換基の相対的嵩高さに基づく大小の関係が、順位則に基づく大小の関係と逆である。

【0059】

(3-5) 励起子キラリティーの符号

図1の関係の下では、励起子キラリティーと絶対配置との関係は、次の表に示すようになる。

【0060】

【表1】

	ケース1	ケース2
励起子キラリティーの符号	+	-
絶対配置	S	R

【0061】

即ち、嵩高さ及び順位則における大小関係が同じである場合、励起子キラリティーの符号が正であれば、問題となるアルコールの絶対配置はS配置となり（ケース1）、励起子キラリティーの符号が負であればR配置となる（ケース2）。

【0062】

一方、図2の関係の下では、励起子キラリティーと絶対配置との関係は、次の表のようになる。

【0063】

【表 2】

	ケース 3	ケース 4
励起子キラリティーの符号	+	-
絶対配置	R	S

【0064】

即ち、嵩高さ及び順位則における大小関係が逆である場合、励起子キラリティーの符号が正であれば、絶対配置は R となり（ケース 3）、励起子キラリティーの符号が負であれば、絶対配置は S 配置となる（ケース 4）。

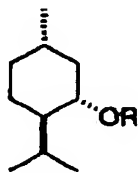
【0065】

具体的な適用例を示して、本発明の絶対配置決定法を説明する。

（適用例 1）

次式

【化 1 1】



（【化 1 1】中、R は、【化 1 0】を示す。）

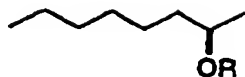
で表す化合物 2 は、置換基の嵩高さ及び順位則における優先順位の大小関係は同じである。また、化合物 2 は、励起子キラリティーの符号は正であるので、上記のケース 1 に該当する。よって、求める絶対配置は S 配置となる。

【0066】

（適用例 2）

次式

【化12】



（【化12】中、Rは、【化10】を示す。）

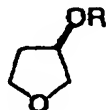
で表す化合物3は、置換基の嵩高さ及び順位則における優先順位の大小関係は同じである。また、化合物3は、励起子キラリティーの符号は負であるので、上記のケース2に該当する。よって、求める絶対配置はR配置となる。

【0067】

（適用例3）

次式

【化13】



（【化13】中、Rは、【化10】を示す。）

で表す化合物4は、置換基の嵩高さ及び順位則における優先順位の大小関係は逆である。また、化合物4は、励起子キラリティーの符号は正であるので、上記のケース3に該当する。よって、求める絶対配置はS配置となる。

【0068】

（適用例4）

【化9】で表す化合物1は、置換基の嵩高さ及び順位則における優先順位の大小関係は逆である。また、化合物1は、励起子キラリティーの符号は負であるので、上記のケース4に該当する。よって、求める絶対配置はS配置となる。

【0069】

本発明にかかる置換基の嵩高さと順位則における優先順位の大小関係は、問題となるキラル化合物がアルコールである場合、カルビノール炭素原子の隣接位の構造に従って決定することができる。

【0070】

即ち、本発明では、絶対配置は、カルビノール炭素原子の隣接位の構造に従って決定することができる。

【0071】

カルビノール炭素原子の隣接位に不飽和な官能基又は酸素原子等の電気陰性原子を持たないもの（置換基の嵩高さ及び順位則における優先順位の大小関係は同じ）をA群、カルビノール炭素原子の隣接位に不飽和な官能基又は酸素原子等の電気陰性原子を持つもの（置換基の嵩高さ及び順位則における優先順位の大小関係は逆）をB群とする。

【0072】

A群において、(S)-アルコール等のキラル化合物の励起子キラリティーの符号は正であるのに対し、(R)-アルコール等のキラル化合物のそれは負である。一方、B群においては、その逆である。

【0073】

このように、本発明では、上述の絶対配置と励起子キラリティーの符号との間の相関を基にして、キラル化合物の絶対配置を決定することができる。

【0074】

本発明の絶対配置決定法は、主として食品、医薬品開発分野等、光学活性な物質を製造又は分析する分野において極めて有用である。

【0075】

例えば、本発明の絶対配置決定法によれば、17, 18-ジヒドロキシベルガモチン等、明瞭なCD曲線が得られない種々のキラルアルコールの絶対配置を、カルビノール炭素原子の隣接位の構造及び誘導体の励起子キラリティーの符号とから、効率的に決定することができる。

【0076】

【実施例】

以下、本発明を、図面を参照して実施例に基づいて説明する。

図3はエステル[3b]の¹H-NMRスペクトルである。図4はエステル[4b]の¹H-NMRスペクトルである。図5はエステル[3b]及び[4b]のCDスペクトルである。

【0077】

図6(a)はエステル[3b]の最安定配座を示す模式図であり、図6(b)はエステル[4b]の最安定配座を示す模式図であり、図6(c)はエステル[5b]の最安定配座を示す模式図であり、図6(d)はエステル[6b]の最安定配座を示す模式図である。

【0078】

図7(a)はエステル[2b]の最安定配座を示す模式図であり、図7(b)はエステル[11b]の最安定配座を示す模式図であり、図7(c)はエステル[12b]の最安定配座を示す模式図であり、図7(d)はエステル[13b]の最安定配座を示す模式図である。

【0079】

(I) アキラルなビアリール型化合物の作製

実施例1

3-シアノカルボニル-3'-メトキシカルボニル-2, 2'-ビナフタレン

[1]

3-カルボキシ-3'-メトキシカルボニル-2, 2'-ビナフタレン(100mg、0.278mmol)とチオニルクロリド(SOCl₂)(24μL、0.334mmol)の無水ベンゼン溶液(6mL)に、ピリジン(10μL、0.124mmol)を攪拌しながら加え、その懸濁液を50℃で1.5時間攪拌する。なお、3-カルボキシ-3'-メトキシカルボニル-2, 2'-ビナフタレンは、R. G. R. Bacon, R. BankheadのJ. Chem. Soc., 1963, 839-845頁参照。

【0080】

生じた透明な反応溶液を減圧留去し、対応する粗酸クロリドを得る。次いで、粗酸クロリドを二塩化メチレン(5mL)に溶解し、そこへ、トリメチルシリル

クロリド (110 μ L、0.835 mmol) 及び触媒量の塩化亜鉛を加え、その混合液を 24℃で 18.5 時間攪拌する。

【0081】

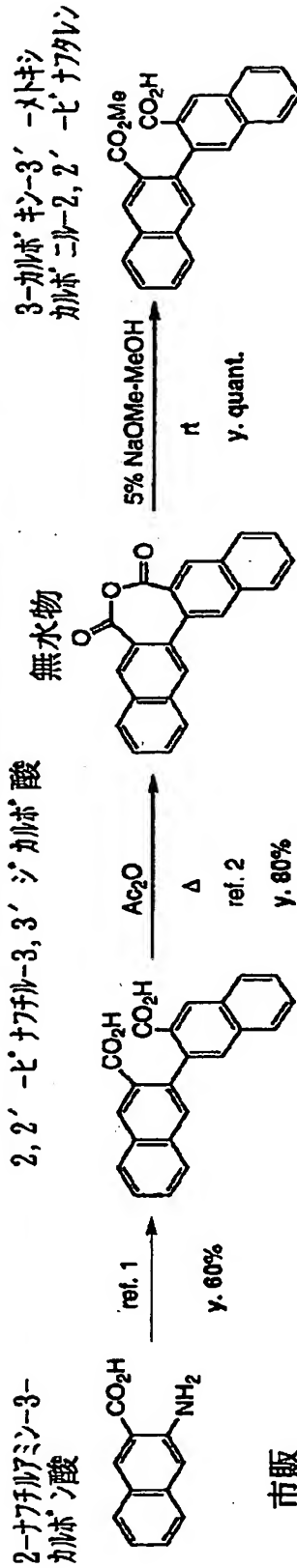
溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をリサイクル型高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (カラム: JAIGEL-H、CHCl₃) にて精製し、アシルシアニド [1] (74 mg、73%: 2 工程 73%) を得る。

【0082】

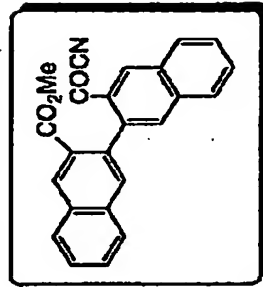
この合成反応の概要を次の式で示す。

【化 14】

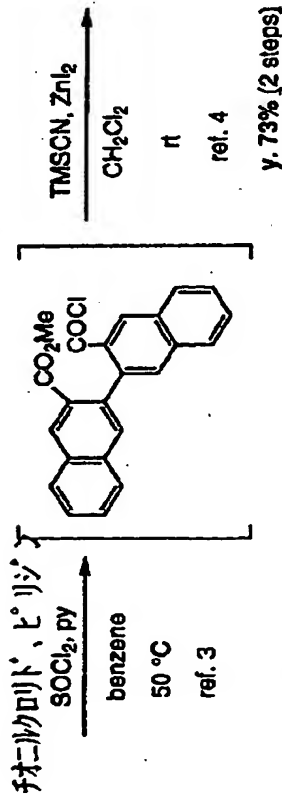
新規なアキラルCD補助剤、3-シアノカルボニル-2,2'-ビナフタレンの調製



新しいCD発色剤



アシリアニド



References

- 1) E. J. Moriconi and L. Salce, *J. Org. Chem.* **32**, 2829-2837 (1967).
- 2) R. G. R. Bacon and R. Bankhead, *J. Chem. Soc.*, 839-845 (1963).
- 3) C. S. Marvel and L. A. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2218-2220 (1941).
- 4) J. Goto, N. Goto, F. Shamsa, M. Salto, S. Komatsu, K. Suzuki, T. Nambara, *Anal. Chim. Acta*, **147**, 397-400 (1983).

【0083】

アシルシアニド [1] は、性状が黄色プリズム晶であり、次に示す物性を有する。

- (1) 分子量: 365 ($C_{24}H_{15}NO_3$)
- (2) 融点: 179~180.5℃
- (3) R_f 値: 0.69 (ヘキサン/酢酸エチル、3/2 (v/v))
- (4) 紫外線吸収スペクトル (UV, I_{max} (e) nm、1,4-ジオキサン): 371.5 (2500), 309.0 (13500), 262.5 (40900), 238.0 (66600)

【0084】

- (5) 赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} 、クロロホルム): 3010m, 2210w, 1718m, 1676m, 1622m, 1585m, 1435m, 1281m, 1269m, 1224m, 1220m, 1215m, 1209m, 1202m, 1179m, 1126m, 1078m, 988m, 952m, 929m, 894m, 783m

【0085】

- (6) 核磁気共鳴スペクトル (1H -NMR, 500MHz, δ 、重クロロホルム): 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 3.72 (s, 3H)

【0086】

- (7) 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C -NMR, 125MHz, δ 、重クロロホルム): 167.6, 166.9, 138.5, 137.6, 137.1, 136.0, 134.8, 132.0, 131.9, 131.4, 131.1, 130.9, 130.6, 129.9, 129.7, 129.1, 128.8, 127.9, 127.7, 127.6, 127.0, 113.3, 52.0

【0087】

(8) 質量スペクトル (MS, m/z (相対強度、%)) : 365 (M^+ , 85), 312 (23), 311 (100), 307 (20), 306 (76), 296 (12), 281 (12), 280 (49), 278 (11), 277 (30), 252 (17), 250 (17), 126 (12)

【0088】

(9) 元素分析：計算値 (C, 78.89; H, 4.14; N, 3.83)、実測値 (C, 78.80; H, 4.14; N, 3.81)。

【0089】

(II) キラル化合物の誘導体化

実施例2

(R) - (一) - 3-ヒドロキシテトラヒドロフラン [2a] (1.8 μ L, 0.0228 mmol) 及び実施例1で作製したアシルシアニド [1] (10 mg, 0.0274 mmol) のアセトニトリル溶液 (0.5 mL) に、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (8.4 mg, 0.0687 mmol) を加え、その混合液をアルゴン気流中、室温下5時間攪拌する。

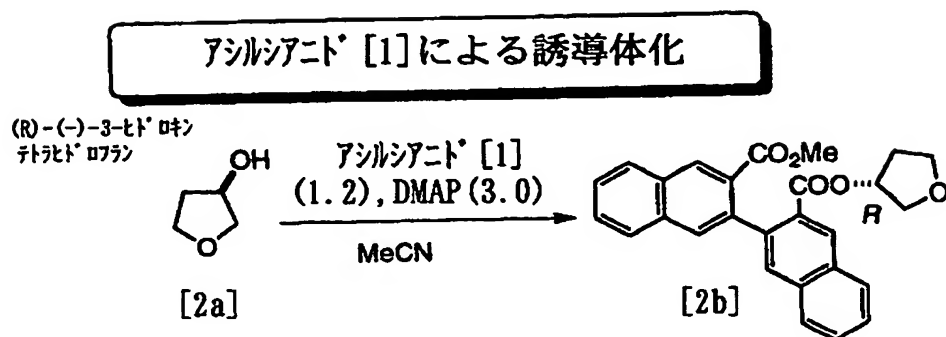
【0090】

溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：クロロホルム) にて精製し、ビナフチルエステル [2b] (9.6 mg, 100%) を得る。

【0091】

この合成反応の概要を次の式で示す。

【化15】



【0092】

ビナフチルエステル [2b] は、性状が無色プリズム晶（酢酸エチルより）であり、次に示す物性を有する。

(1) 分子量：426 ($C_{27}H_{22}NO_5$)

(2) 融点：147.5～149.5℃

(3) R_f 値：0.51（ヘキサン／酢酸エチル、1／1（v／v））

【0093】

(4) 紫外線吸収スペクトル（UV, λ_{max} (ϵ) nm、シクロヘキサン）：
244.0 (81900), 340.0 (2300)

(5) 円二色性スペクトル（CD）（ λ_{ext} ($\Delta\epsilon$) nm、シクロヘキサン）：
228.8 (-6.1), 236.9 (0), 245.0 (+6.6)

【0094】

(6) 赤外線吸収スペクトル（IR, ν_{max} cm^{-1} 、クロロホルム）：3005w, 2940m, 1721s, 1621w, 1583m, 1486w, 1433m, 1343w, 1319w, 1279s, 1220m, 1218m, 1201m, 1132m, 1097m, 1057m, 1008m, 977w, 951w, 907m, 891m, 782w

【0095】

(7) 核磁気共鳴スペクトル (1H -NMR, 500MHz, δ 、重クロロホルム)：8.62 (s, 1.5H), 8.61 (s, 0.5H), 8.00 (br

d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (brd, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.77 (s, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 7.59 (m, 4H), 5.26 (m, 1H), 3.80 (quint, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 3.68-3.44 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)

【0096】

(8) 質量スペクトル (MS、 m/z (相対強度、%)) : 426 (M^+ , 91), 357 (25), 356 (100), 339 (24), 312 (23), 311 (32), 297 (23), 296 (25), 295 (43), 282 (19), 281 (72), 280 (78), 268 (15), 253 (16), 252 (49), 250 (20), 239 (30)

【0097】

(9) 高分解能質量スペクトル : 計算値 (426.1467)、実測値 (426.1472)

(10) 比旋光度 : $[\alpha]^{24}_D +12.4^\circ$ (c 0.043、クロロホルム)

【0098】

実施例3

実施例2において、アシルシアニド [1] (1.2モル当量) を、アシルシアニド [1] (1.1モル当量) に変え、ピナフチルエステル [2b] を作製した。収率は、96%であった。

【0099】

実施例4～8

誘導体の収率に及ぼす塩基の影響を調べた。

実施例3において、表3に示すように、DMAP (3モル当量) を、それぞれ、実施例5 : ピリジン (3モル当量)、実施例6 : DBU (1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー7-エン、3モル当量)、実施例7 : Et_3N (3モル当量)、実施例8 : 50% $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$ 、及び実施例9 : 5% $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$ に変え、反応温度、反応時間を変えた以外は、実施例3

と同様にした。

【0100】

【表3】

実施例	塩基 (モル当量)	温度	時間 (h)	収率 (%)
2	DMAP (3.0) ^{*1}	室温 (25℃)	5	100
3	DMAP (3.0)	室温 (25℃)	5	96
4	ピリジン (3.0)	室温 (25℃)	72	27
5	DBU (3.0)	室温 (25℃)	5	92
6	Et ₃ N (3.0)	室温 (25℃)	5	71
7	50% Et ₃ N / MeCN	60℃	2	65
8	5% Et ₃ N / MeCN	60℃	2	67

*1: アシルシアニド [1] (1.2モル当量) を使用

【0101】

表3に示すように、実施例2のアシルシアニド [1] (1.2モル当量) と塩基 DMAP (3.0モル当量) の組合せで、最良の収率が得られた。

【0102】

(III) 飽和アルコール (A群) の誘導体

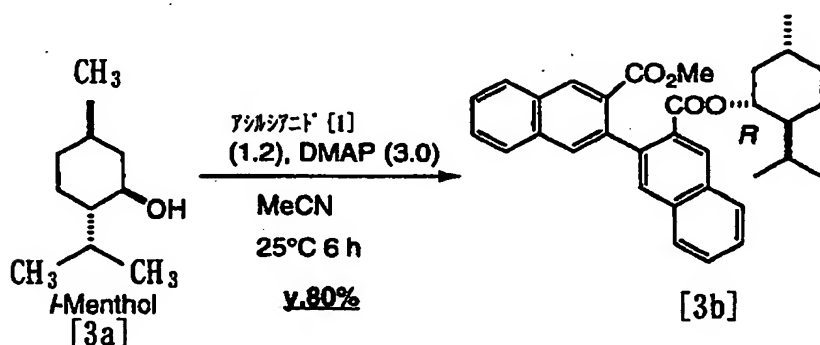
実施例9及び10

実施例2の(R) - (-) - 3-ヒドロキシテトラヒドロフラン [2a] に代えて、飽和のキラル2級アルコール (実施例9: 1-メントール [3a] 及び実施例10: d-メントール [4a]) を、実施例2と同様にして、MeCN中 DMAP存在下、実施例1で作製したアシルシアニド [1] と反応させた。

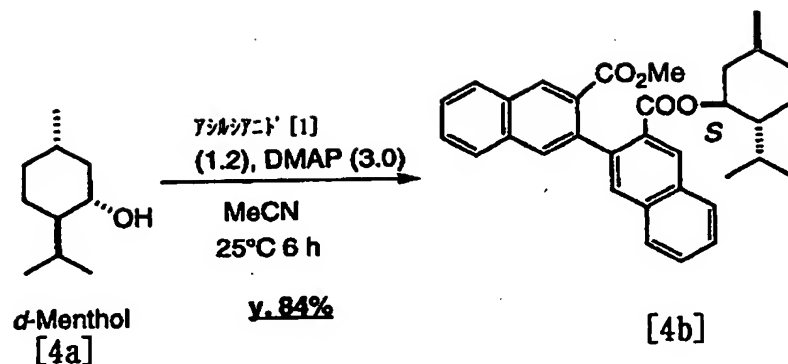
【0103】

それぞれの反応を次の式に示す。

【化16】



【化 17】



【0104】

各反応により、80及び84%の良好な収率で、対応するエステル[3b]及び[4b]が得られた。各エステルの $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 及びCDスペクトル(シクロヘキサン中)を測定した。結果を図3～5に示す。

【0105】

エステル[3b]及び[4b]は、図3及び4に示すように、 CDCl_3 中で、同一の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示した。また、エステル[3b]及び[4b]は、図5に示すように、CDスペクトルが対称形であった。これらの結果から、エステル[3b]及び[4b]は、溶液中で互いにエナンチオメリックな関係にあることが分かる。

【0106】

得られたエステルのCDスペクトルは、予想通り分裂型コットン効果を示し、比較的大きな振幅を与えた。

【0107】

各エステルについて、実施例2と同様に、紫外線吸収スペクトル(UV, λ_{max} (ϵ) nm、シクロヘキサン)及び円二色性スペクトル(CD) (λ_{ext} ($\Delta\epsilon$) nm、シクロヘキサン)を測定した。また、各エステルについて、励起子キラリティの符号と絶対配置との関係を調べた。結果を表4に示す。

【0108】

実施例11～16

実施例 9 と同様にして、次のキラルアルコール [5 a] ~ [10 a] をエステル化した。

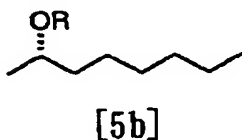
【0109】

実施例 11: (S)-2-オクタノール [5 a]、実施例 12: (R)-2-オクタノール [6 a]、実施例 13: (1S, 2S, 3S, 5R) - (+) - イソピノカンフェオール [7 a]、実施例 14: (1R, 2R, 3R, 5S) - (-) - イソピノカンフェオール [8 a]、実施例 15: β -コレスタノール [9 a] 及び実施例 16: α -コレスタノール [10 a]。

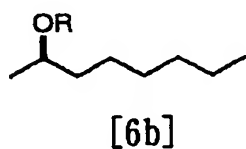
【0110】

キラルアルコール [5 a] ~ [10 a] の対応するエステル [5 b] ~ [10 b] を次の式で示す。

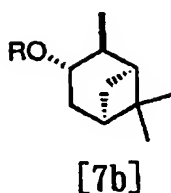
【化 18】



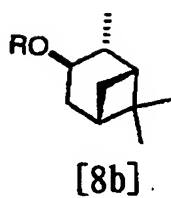
【化 19】



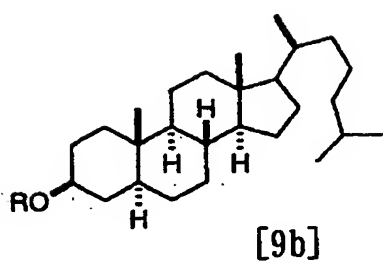
【化 20】



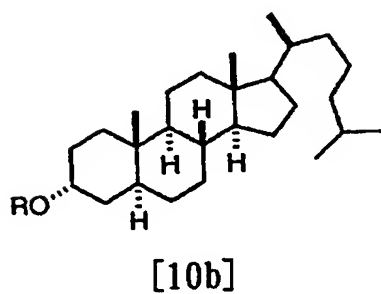
【化 2 1】



【化 2 2】

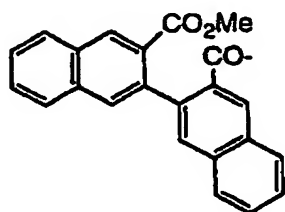


【化 2 3】



なお、【化 1 8】～【化 2 3】中、Rは次の式で示す基である。

【化 2 4】



【0111】

各エステル[5b]～[10b]の収率、紫外線吸収スペクトル(UV, λ_{max} (ϵ) nm、シクロヘキサン)、円二色性スペクトル(CD) (λ_{ext} ($\Delta\epsilon$) nm, シクロヘキサン)及び励起子キラリティの符号と絶対配置との関係を、表4に示す。

【0112】

【表4】

実施例	エステル ^a	収率 (%) ^b	UV λ_{max} (nm) (ϵ) ^c	CD λ_{ext} (nm) ($\Delta\epsilon$) ^c	励起子キラリティー	絶対配置
9	3b	80	243.5 (69700) 339.5 (4500)	227.1 (+22.4) 235.9 (0) 248.1 (-17.2)	—	R
10	4b	84	243.5 (75600) 339.5 (4800)	226.5 (-23.7) 236.0 (0) 247.4 (+19.1)	+	S
11	5b	70	243.0 (91200) 338.5 (2700)	228.0 (-23.0) 235.7 (0) 244.8 (+21.7)	+	S
12	6b	82	243.0 (97200) 339.0 (3000)	228.2 (+25.1) 235.6 (0) 243.8 (-23.1)	—	R
13	7b	84	243.5 (86300) 339.5 (2100)	220.5 (-2.5) 241.8 (0) 245.5 (+1.9)	+	S
14	8b	100	243.5 (81400) 339.5 (2000)	221.1 (+2.0) 240.6 (0) 245.4 (-1.7)	—	R
15	9b	54	243.0 (81600) 339.0 (2400)	233.3 (-6.1) 238.2 (0) 247.0 (+9.3)	+	S
16	10b	43	244.5 (69900) 339.0 (3800)	232.9 (+8.3) 242.2 (0) 247.6 (-2.8)	—	R

* a : 3.0当量の塩基をアルコールと1.2当量のアシルシアニド[1]とのCH₃CN溶液に添加し、反応を室温で行った。

* b : 分離した収率を示す。

* c : シクロヘキサン中で測定した。

【0113】

表4に示すように、得られたエステルの励起子キラリティーと各種キラル2級アルコールの絶対配置とに良い相関が認められた。即ち、R体では負を、S体は

正を示した。

【0114】

(IV) 不飽和アルコール (B群) の誘導体

実施例 17～20

実施例 2 の (R) - (－) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン [2a] に代えて、不飽和のキラル 2 級アルコール [11a] ～ [14a] を次に示すようにエステル化した。

【0115】

実施例 17 : (S) - (+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン [11a]、実施例 18 : (R) - (+) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシブチロニトリル [12a]、実施例 19 : (S) - (－) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシブチロニトリル [13a] 及び実施例 20 : 17, 18 - ジヒドロキシベルガモン [14a] を、実施例 2 と同様にして、MeCN 中 DMAP 存在下、実施例 1 で作製したアシルシアニド [1] と反応させた。

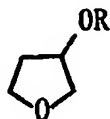
【0116】

なお、17, 18 - ジヒドロキシベルガモチンは、グレープフルーツから単離されるものを使用した。この物質は CYP 3A4 阻害活性を有する。

【0117】

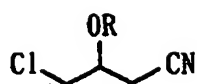
キラルアルコール [11a] ～ [14a] の対応するエステル [11b] ～ [14b] を次の式で示す。

【化 25】



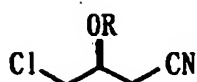
[11b]

【化 26】



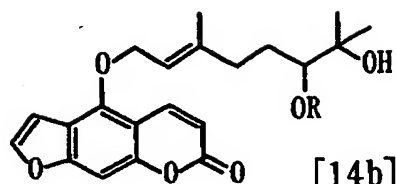
[12b]

【化 27】



[13b]

【化 28】



[14b]

なお、【化 25】～【化 28】中、Rは【化 24】で示す基である。

【0118】

各エステル【2b】及び【11b】～【14b】の収率、紫外線吸収スペクトル (UV, $\lambda_{\max} (\epsilon)$ nm, シクロヘキサン)、円二色性スペクトル (CD) ($\lambda_{\text{ext}} (\Delta\epsilon)$ nm, シクロヘキサン) 及び励起子キラリティの符号と絶対配置との関係を、表5に示す。

【0119】

【表5】

実施例	エステル ^a	収率 (%) ^b	UV λ_{max} (nm) (ϵ) ^d	CD λ_{ext} (nm) ($\Delta\epsilon$) ^d	励起子キラリティー	絶対配置
2	2b	100	244.0(81900) 340.0(2300)	228.8(-6.1) 236.9(0) 245.0(+6.6)	+	R
17	11b	100	244.0(84700) 339.0(3800)	229.1(+7.0) 236.9(0) 245.4(-8.1)	-	S
18	12b	100	245.0(81200) 339.0(2900)	231.3(-8.1) 237.2(0) 243.0(+8.4)	+	R
19	13b	100	245.0(77800) 338.5(2800)	229.6(+8.0) 237.4(0) 242.7(-8.0)	-	S
20	14b	45 ^c	245.0(60500) 285.0(13000)	235.4(-5.6) 241.8(0) 246.7(+2.8) 256.6(0)	+	R

* a : 3.0当量の塩基をアルコールと1.2当量のアシルシアニド [1] との CH_3CN 溶液に添加し、反応を室温で行った。

* b : 分離した収率を示す。

* c : 出発材料の回収率は43%であった。

* d : シクロヘキサン中で測定した。

【0120】

表5に示すように、得られたエステルの励起子キラリティーと各種不飽和キラル2級アルコールの絶対配置とに、飽和アルコールの場合とは逆の良い相関が認められた。即ち、R体では正を、S体は負を示した。この関係から、17, 18-ジヒドロキシベルガモチンの絶対配置はR配置と決定された。

【0121】

(V) 分子力場計算により求めた最安定配座

分子力場計算 (CONPLEX) により、飽和アルコール (A群) のエステル [3b]、[4b]、[5b] 及び [6b] の最安定配座と、不飽和アルコール (B群) のエステル [2b]、[11b]、[12b] 及び [13b] の最安定配座とを求めた。

【0122】

それぞれの結果を図6(a)～(d)及び図7(a)～(d)に示す。なお、図6及び7中のRは、[化24]に示す基である。

【0123】

図6及び7に示すように、最安定配座における2つのナフタレン環のねじれ方向は、表4及び5に示す結果を支持した。

【0124】

以上の結果は、カルピノール炭素の不斉が認識され、アルコールの持つキラリティーが発色団であるピナフチル部へ効果的に伝播していることを示している。

【0125】

(VI) ピナフチルジカルボン酸無水物によるキラル化合物の誘導体化

実施例21～24

次に示す各種キラル2級アルコールを、THF中DMA P存在下、2, 2'-ピナフチル-3, 3'-ジカルボン酸無水物と反応させ、 $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$ でメチル化する。

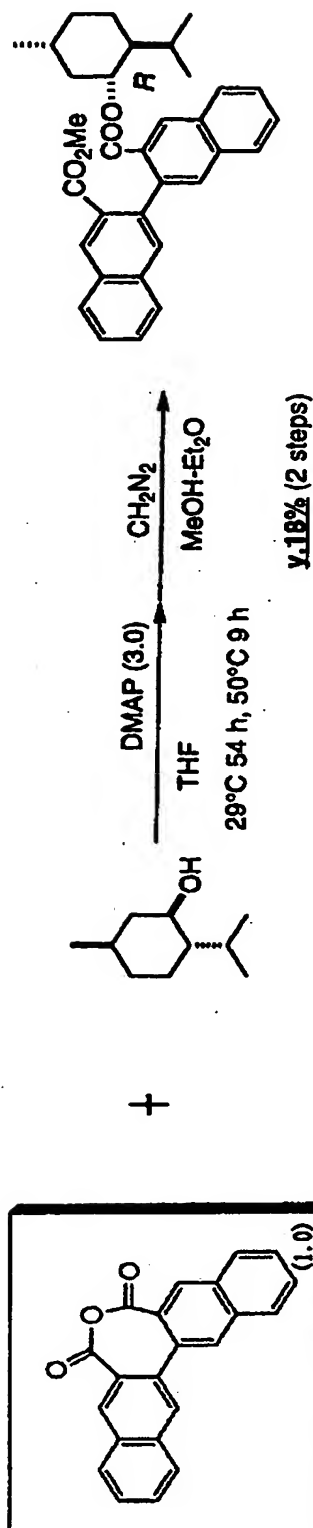
【0126】

実施例21：l-メントール、実施例22：d-メントール、実施例23：(R)-2-オクタノール、実施例24：(S)-2-オクタノール。

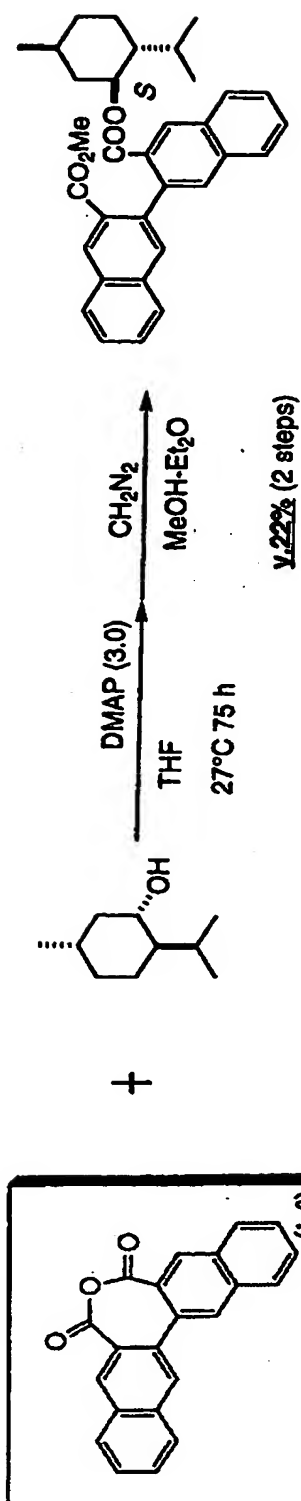
【0127】

各反応を次の式に示す。

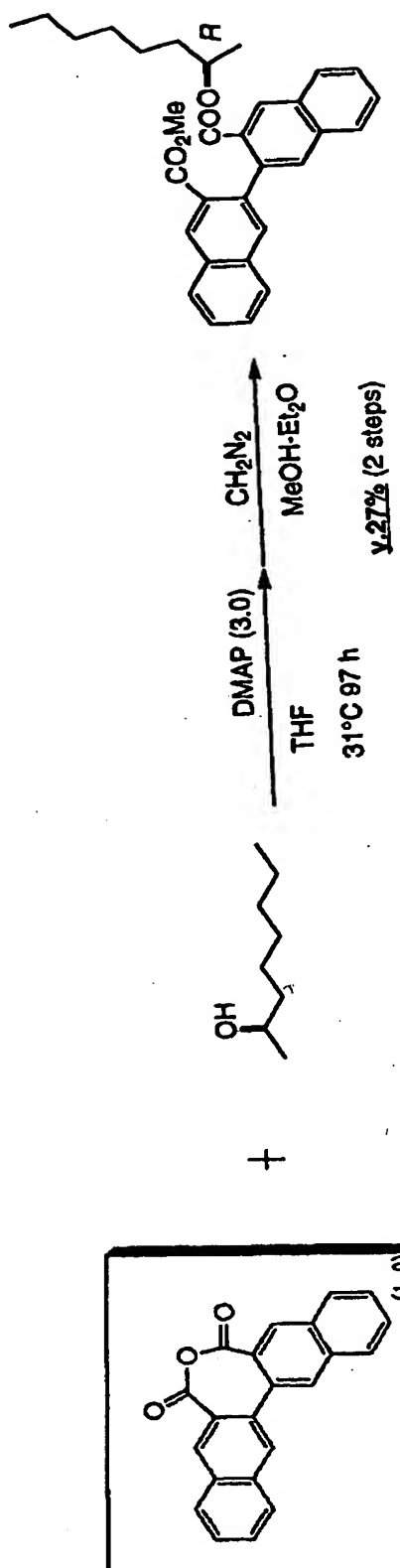
【化 29】



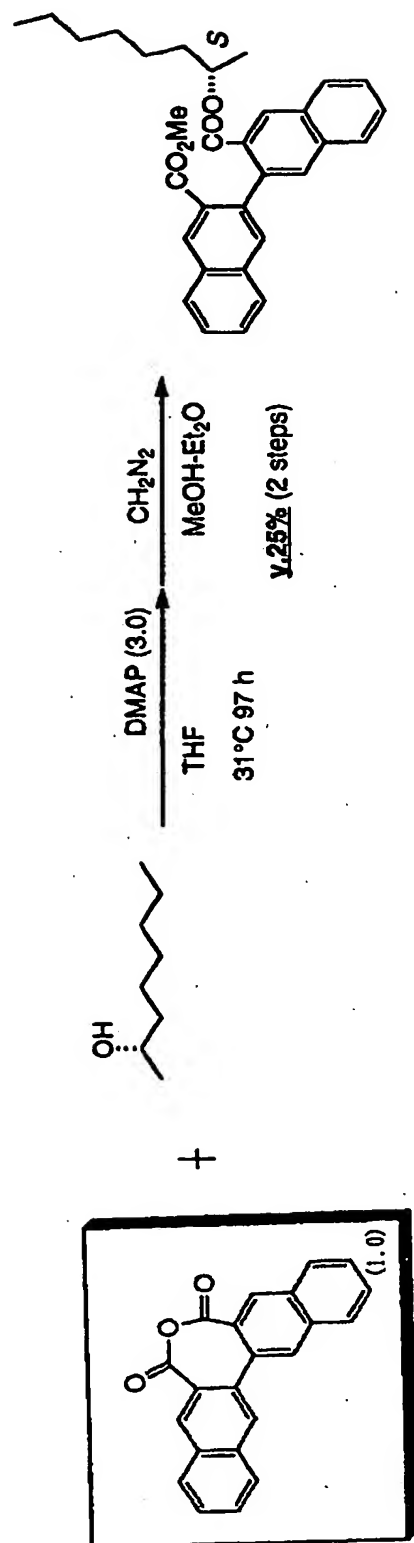
【化 3 0】



【化 31】



【化 3 2】



【0 1 2 8】

キラル化合物の誘導体化は、ピナフチルジカルボン酸無水物を用いる 2 段階反応でも可能であった。

【0129】

対応するエステルは、アシルシアニド [1] との反応の収率よりは低い、18、22、27 及び 25% の収率で得られた。

【0130】

(VII) ビフェニルジカルボン酸誘導体によるキラル化合物の誘導体化

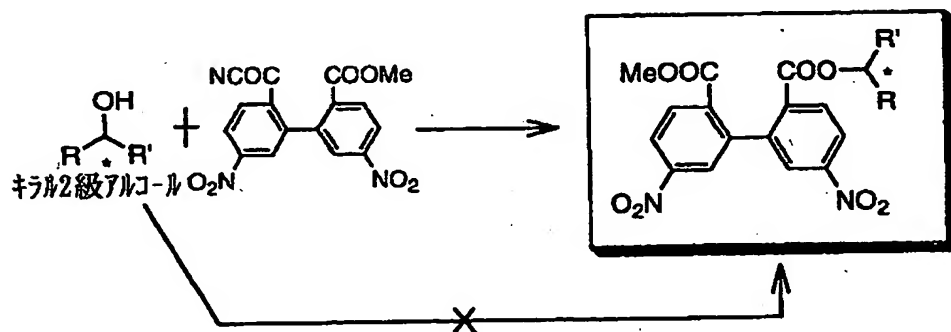
実施例 25～32

次に示す飽和アルコール (A 群) と不飽和アルコール (B 群) とを、2-シアノカルボニル-2'-メトキシカルボニル-5, 5'-ジニトロ-1, 1'-ビフェニルを用いて誘導体化する。

【0131】

反応の概要を次の式で示す。

【化 33】



【0132】

飽和アルコール (A 群) ; (S) - 2-オクタノール [5a] (実施例 25)、(R) - 2-オクタノール [6a] (実施例 26)、(1S, 2S, 3S, 5R) - (+) - イソピノカンフェオール [7a] (実施例 27)、(1R, 2R, 3R, 5S) - (-) - イソピノカンフェオール [8a] (実施例 28)。

【0133】

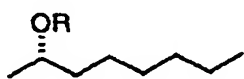
不飽和アルコール (B 群) ; (R) - (-) - 1, 2, 3, 4-テトラヒド

ロ-1-ナフトール [21a] (実施例29)、(S)-(+)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール [22a] (実施例30)、(S)-(+)-パントラクトン [23a] (実施例31) 及び (R)-(-)-パントラクトン [24a] (実施例32)。

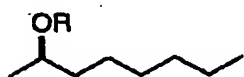
【0134】

飽和アルコール [5a] ~ [8a] の対応するエステル [15b] ~ [18b]] を次の式で示す。

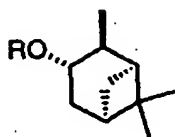
【化34】



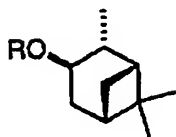
【化35】



【化36】

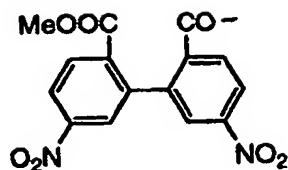


【化37】



なお、【化34】 ~ 【化37】 中、Rは次の式で示す基である。

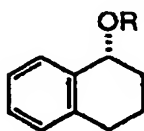
【化 38】



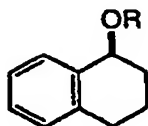
【0135】

不飽和アルコール [21a] ~ [24a] の対応するエステル [21b] ~ [24b] を次の式で示す。

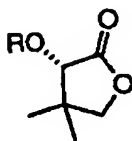
【化 39】



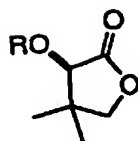
【化 40】



【化 41】



【化 4 2】



なお、【化 3 9】～【化 4 2】中、Rは【化 3 8】で示す基である。

【0136】

得られたエステルは、コットン効果と各種不飽和キラル2級アルコールの絶対配置とに良い相関が認められた。即ち、飽和アルコールに対応するエステル【15b】～【18b】は、270nm付近のコットン効果の符号が、R体では負を示し、S体では正を示し、不飽和アルコールに対応するエステル【21b】～【24b】は、270nm付近のコットン効果の符号が、R体では正を示し、S体では負を示した。

【0137】

【発明の効果】

本発明のアキラルなピアリール型化合物、特にCD発色剤によれば、基質となるキラル化合物を、簡便にかつ高収率で誘導体化し、極めて効率的な絶対配置決定を可能にする。

【0138】

また、本発明の絶対配置決定法によれば、従来法のような分子力場計算を必要としないで、 α 炭素上の置換基の相対的嵩高さと、順位則の優先順位と、励起子キラリティーの符号との関係から直接にキラル化合物の絶対配置を決定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 一例の相対的嵩高さと順位則との関係を示す模式図である。

【図2】 他の例の相対的嵩高さと順位則との関係を示す模式図である。

【図3】 エステル【3b】の ^1H -NMRスペクトルである。

【図4】 エステル【4b】の ^1H -NMRスペクトルである。

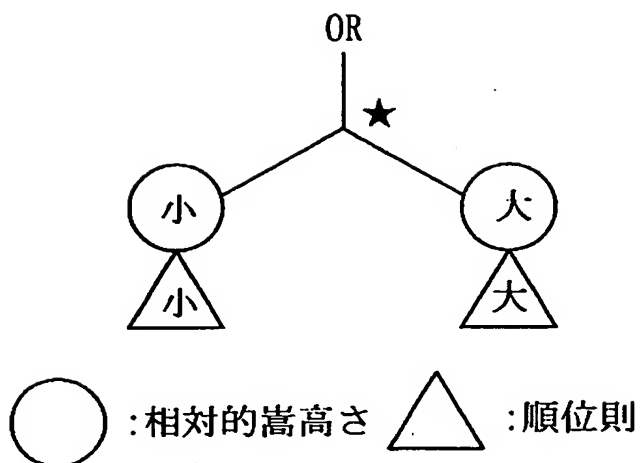
【図5】 エステル [3 b] 及び [4 b] のCDスペクトルである。

【図6】 (a) はエステル [3 b] の最安定配座を示す模式図であり、
(b) はエステル [4 b] の最安定配座を示す模式図であり、
(c) はエステル [5 b] の最安定配座を示す模式図であり、
(d) はエステル [6 b] の最安定配座を示す模式図である。

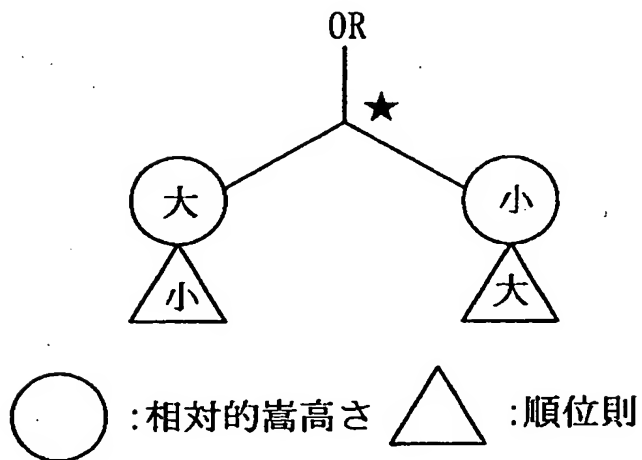
【図7】 (a) はエステル [2 b] の最安定配座を示す模式図であり、
(b) はエステル [1 1 b] の最安定配座を示す模式図であり、
(c) はエステル [1 2 b] の最安定配座を示す模式図であり、
(d) はエステル [1 3 b] の最安定配座を示す模式図である。

【書類名】 図面

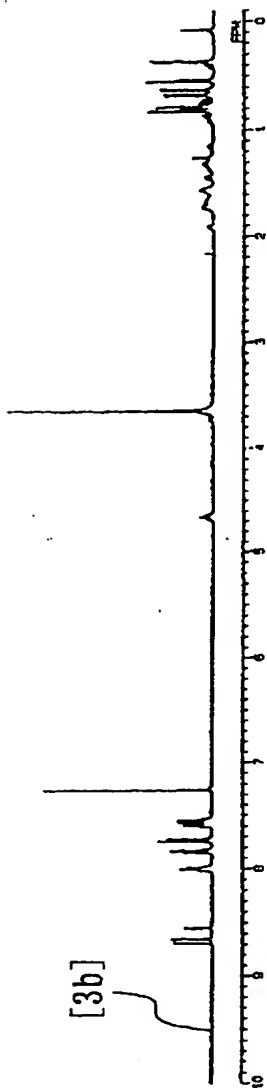
【図 1】



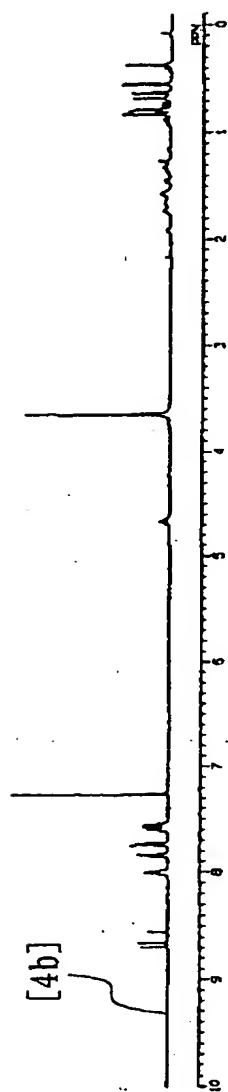
【図 2】



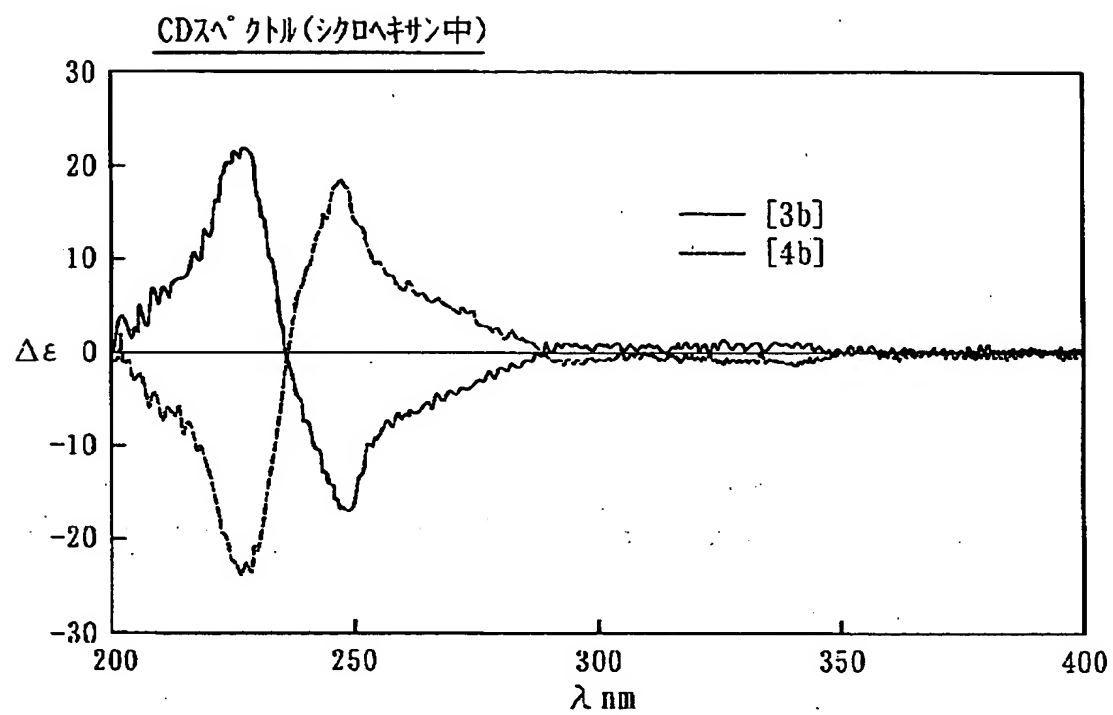
【図3】



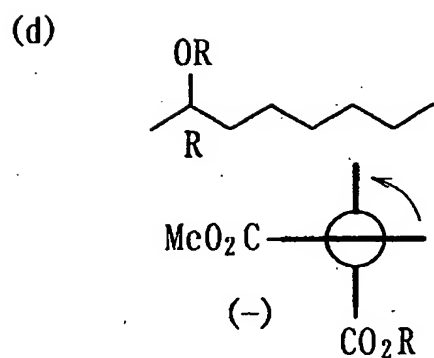
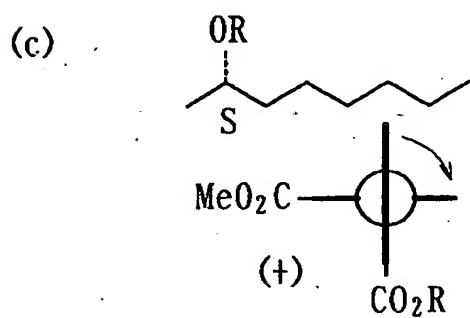
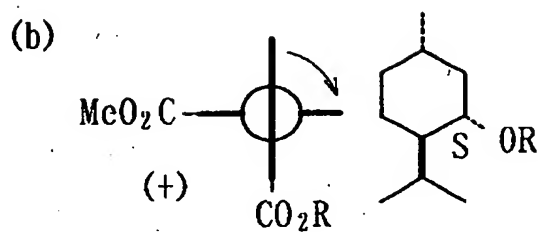
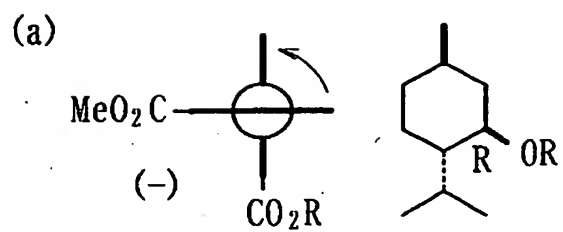
【図4】



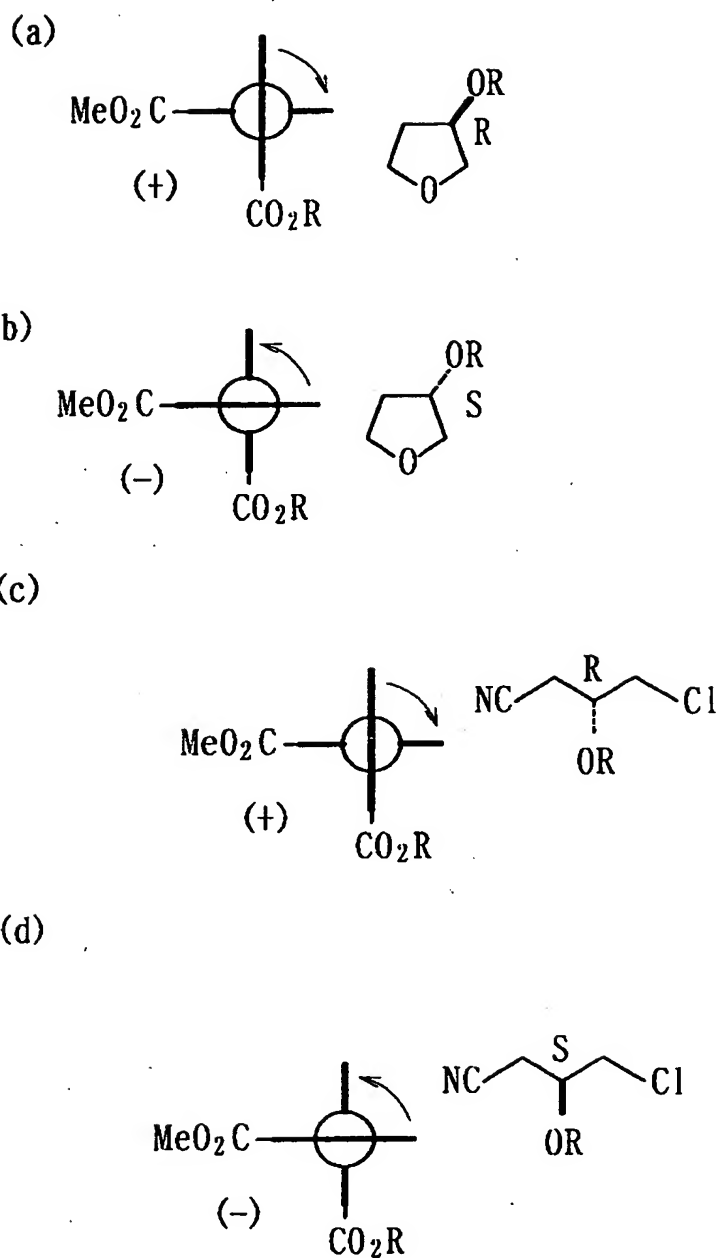
【図5】



【図 6】



【図 7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規なピアリール型化合物、キラル化合物にCD発色団を導入する新規なCD発色剤、及びキラル化合物の効率的な絶対配置決定法を得る。

【解決手段】 所定の新規なアキラルなピアリール型化合物を提供する。また、キラル化合物にアキラルな円偏光二色性（CD）発色団を導入するためのCD発色剤であって、所定のアキラルなピアリール型化合物を含有するCD発色剤を提供する。さらに、キラル化合物の絶対配置を決定するにあたり、前記キラル化合物が、アルコール、チオール及びアミンからなる群より選ばれる化合物であり、前記キラル化合物にアキラルなCD発色団を導入し、 α 炭素上の置換基の相対的高さと、順位則（CIP法）の優先順位と、励起子キラリティーの符号とから、前記キラル化合物の絶対配置を決定する絶対配置決定法を提供する。

【選択図】 図1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-187770
受付番号	50100899106
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成13年 8月14日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	591006335
【住所又は居所】	石川県金沢市角間町（番地なし）
【氏名又は名称】	金沢大学長

【代理人】

申請人

【識別番号】	100072051
【住所又は居所】	東京都千代田区霞が関3-2-4 霞山ビル7階
【氏名又は名称】	杉村 興作

【選任した代理人】

【識別番号】	100059258
【住所又は居所】	東京都千代田区霞が関3-2-4 霞山ビル7階
【氏名又は名称】	杉村 暁秀

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [591006335]

1. 変更年月日 1995年 3月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 石川県金沢市角間町(番地なし)
氏 名 金沢大学長